

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 440 933

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 79 27680

(54) Dérivé du dibenzoylméthane utilisable comme agent de protection contre la lumière.

(51) Classification internationale. (Int. Cl 3) C 07 C 49/213; A 61 K 7/42.

(22) Date de dépôt 9 novembre 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Demandes de brevets déposées en Suisse le 13 novembre 1978,
n. 11.639/78 et le 23 août 1979, n. 7.686/79.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 23 du 6-6-1980.

(71) Déposant : L. GIVAUDAN & Cie. Société anonyme, résidant en Suisse.

(72) Invention de : Karl-Fred De Polo.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Paillet, Martin et Schrimpf, 26, avenue Kléber,
75116 Paris.

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

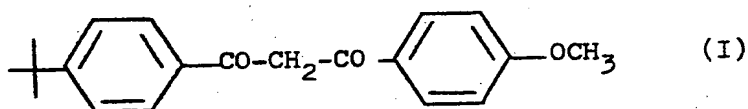
BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

La présente invention se rapporte à un nouveau dérivé du dibenzoylméthane utilisable comme agent de protection contre la lumière, à la préparation de ce dérivé et à son utilisation dans des produits protégeant de la lumière.

On sait que la lumière solaire accélère le vieillissement de la peau et que ce phénomène indésirable est causé principalement par les radiations de la région A du spectre ultraviolet, à des longueurs d'ondes dans l'intervalle d'environ 320 à 400 nm, qui sont également la cause du brunissement direct de la peau.

La demanderesse a trouvé que le 4-(1,1-diméthyléthyl)-4'-méthoxydibenzoylméthane, c'est-à-dire le composé répondant à la formule



constituait un excellent filtre pour la région A du spectre ultraviolet en ce que, remarquablement toléré par la peau et remarquablement stable (à la lumière, à la chaleur, à l'humidité), il retarde fortement le vieillissement de la peau.

La demanderesse a en outre trouvé que

le composé de formule (I) accentuait contre toute attente l'effet de protection des filtres pour la région B du spectre ultraviolet, c'est-à-dire des substances qui absorbent les radiations de cette région provoquant l'érythème, dans l'intervalle d'environ 290 à 320 nm, bien que le maximum d'absorption du composé de formule (I) ne se situe pas dans cet intervalle mais dans l'intervalle d'environ 330 à 360 nm.

L'invention concerne en conséquence des produits protégeant contre la lumière et qui se caractérisent en ce qu'ils contiennent le composé de formule (I) ci-dessus, de préférence en combinaison avec un filtre pour la région B du spectre ultraviolet. Elle comprend également l'utilisation du composé de formule (I), de préférence en combinaison avec des filtres pour la région B du spectre ultraviolet, dans des produits protégeant contre la lumière.

Dans le dernier cas, on obtient des produits protecteurs qui absorbent totalement les radiations ultraviolettes dans l'intervalle de 280 à 380 nm, c'est-à-dire des "filtres totaux A + B" et qui protègent la peau contre un vieillissement prématuré et, dans de nombreux cas, contre les dermatoses provoquées par la lumière.

Pour préparer ces nouveaux produits de protection contre la lumière (en particulier des produits protecteurs de la peau pour la cosmétique quotidienne), on incorpore le composé de formule (I), de préférence en combinaison avec un filtre pour la région B du spectre ultraviolet, dans une base cosmétique usuelle pour produits de protection contre la lumière.

On peut utiliser dans l'invention, en tant que filtres pour la région B, c'est-à-dire en tant

que substances qui présentent leurs maximums d'absorption entre 290 et 320 nm environ, des filtres connus et usuels pour cette région, par exemple les composés organiques énumérés ci-après qui appartiennent aux classes de substances les plus variées.

1) Les dérivés de l'acide p-aminobenzoïque, par exemple le p-aminobenzoate d'éthyle et d'autres esters comme les p-aminobenzoates de propyle, de butyle et d'isobutyle. Le p-diméthylaminobenzoate d'éthyle, le p-aminobenzoate de glycéryle, le p-diméthylaminobenzoate d'amyle.

2) Les dérivés de l'acide cinnamique et par exemple le p-méthoxycinnamate de 2-éthoxyéthyle, le p-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle, des mélanges d'esters p-méthoxycinnamiques et des mélanges d'esters cinnamiques.

3) Des dibenzylidène-azines.

4) Des composés hétérocycliques azotés, par exemple des dérivés du 2-phénylbenzimidazole comme l'acide 2-phénylbenzimidazole-5-sulfonique.

5) Des dérivés de l'acide salicylique comme le salicylate de menthyle, le salicylate d'homomenthyle, le salicylate de phényle.

6) Des dérivés de la benzophénone comme la 4-phénylbenzophénone, le 4-phénylbenzophénone-2-carboxylate d'isooctyle, l'acide 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone-5-sulfonique.

7) Des dérivés de la coumarine comme la 7-hydroxycoumarine, l'acide bêta-ombelliférone-acétique, la 6,7-dihydroxycoumarine.

8) Des dérivés de l'acide gallique comme le trioléate de digalloyle.

9) Des arylidèneglycolalcanones comme le benzylidène-camphre, le p-tert-butylbenzylidène-camphre ou le méthylbenzylidène-camphre.

10) Des dérivés de l'acide anthranilique comme l'anthranilate de menthyle.

11) L'hydroxyphénylbenzotriazole.

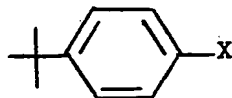
5 On apprécie plus spécialement les composés énumérés ci-dessus sous 2) et surtout le p-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle.

10 L'expression "base cosmétique usuelle pour produits de protection contre la lumière" telle qu'elle est utilisée dans la présente demande, s'applique à tout produit usuel répondant aux exigences de la cosmétique, et par exemple à des crèmes, des lotions, des émulsions, des pommades, des gels, des solutions, des aérosols, des sticks, des laits et produits analogues ; ou pourra consulter également à ce sujet
15 G.A. Nowak, Die Kosmetischen Präparate, 1ère Edition 1969, 2ème Edition 1975 (Augsbourg, R.F.A.). L'effet de protection contre la lumière dépend naturellement aussi de la base utilisée. L'intensité de l'effet de protection dépend également, pour une même base,
20 de la concentration en substance active. Les concentrations qui conviennent vont par exemple de 1 à 6 %, de préférence de 2 à 5 % du composé de formule (I) dans le produit cosmétique. Les proportions relatives entre le composé de formule (I) et le filtre pour la
25 région B ne constituent pas un facteur critique. Pour des raisons économiques, elles sont par exemple de 1 à 2 parties du filtre pour la région B pour 1 partie du composé de formule (I).

30 En raison de son caractère lipophile, le composé de formule (I) s'incorpore facilement dans des produits cosmétiques huileux et gras, ce qui constitue un avantage que n'ont pas par exemple les composés à structure apparentée décrits dans la
35 demande de brevet de la R.F.A. publiée avant examen DOS 2.540.798, comme le dianisoylméthane (composé A).

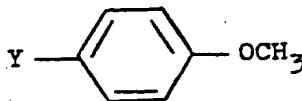
Le composé de formule (I) est également supérieur aux agents de protection contre la lumière décrits dans la demande de brevet de la R.F.A. publiée avant examen DOS 2.544.180, et par exemple aux 4-isopropyl-[- et 4-(1,1-diméthyléthyl)-]-dibenzoylméthanés (composés B et C) dont la structure est également voisine. Certes, les composés B et C sont bien solubles dans les matières grasses mais ils absorbent moins bien les radiations de la région A du spectre ultraviolet ($\epsilon = 26344$ à 348 nm et 27396 à 347 nm contre 33866 à 355 nm). Le composé de formule (I) présente des propriétés optimales de solubilité dans les matières grasses et d'absorption à l'égard des radiations de la région A.

Le composé de formule (I) est nouveau et constitue donc également un objet de l'invention. On peut le préparer par les techniques connues en soi de la condensation de Claisen entre un ester aromatique et une acétophénone substituée (cf. par exemple R. Hauser et Collaborateurs, Organic Reactions, volume VIII, page 59, John Wiley and Sons, Inc., New-York 1954), c'est-à-dire par réaction du composé répondant à la formule



(II)

avec un composé répondant à la formule



(III)

dans lesquelles X représente un groupe méthoxycarbonyle et Y un groupe acétyle ou bien X représente un groupe acétyle et Y un groupe méthoxycarbonyle.

5 La réaction entre le composé de formule (II) et le composé de formule (III) est avantageusement réalisée en présence d'une base forte telle qu'un hydrure de métal alcalin comme l'hydrure de sodium, un amidure de métal alcalin comme l'amidure de sodium ou un alcoolate de métal alcalin comme le méthylate ou l'éthylate de sodium.

10 On opère également de préférence en présence d'un solvant inerte, par exemple, un éther comme le tétrahydrofurane ou un hydrocarbure comme le toluène. La température de réaction se situe avantageusement entre 20 et 70°C environ et plus spécialement aux environs de 50°C.

15 Pour isoler le sel métallique du composé de formule (I), obtenu à l'état de précipité solide, on opère de préférence de la manière suivante : on libère le composé de formule (I) par addition de glace et d'un acide, par exemple un acide minéral ou un acide alcanonique comme l'acide acétique, et on isole le composé de formule (I) par concentration de la phase organique.

20 Lorsque c'est nécessaire, le composé de formule (I) peut être purifié par recristallisation dans un alcool inférieur tel que le méthanol ou l'éthanol.

25 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter ; dans ces exemples, les indications de parties et de % s'entendant en poids sauf mention contraire.

30

Exemple 1a) Crème antisolare semi-grasse
(émulsion huile-dans-l'eau)

	parties
A : acide stéarique triple pression	10,0
alcool cétylique extra	1,0
monomyristate du glycérol	5,0
myristate d'isopropyle (DELYL EXTRA)	7,0
alcool oléylique stabilisé (SATOL)	4,0
p-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle (PARSOL MCX)	3,0
4-(1,1-diméthyléthyl)-4'- méthoxydibenzoylméthane	2,0
B : cétylphosphate de diéthanoline (AMPHISOL)	3,0
C : eau distillée	58,8
propylène-glycol	6,0
agent complexant (éthylène- diamine- tétracétate disodique)	0,2
D : parfum 0,5 %	Q.S
préservateur	Q.S

On chauffe au bain-marie à 85°C l'ensemble des composants de la partie A ; à cette température, on ajoute le composant B. On chauffe par ailleurs le mélange C à 75°C et on l'ajoute au mélange A + B. Après refroidissement à 25-30°C, on compense les pertes éventuelles d'humidité et on ajoute D.

b) Crème antisolare pour sportifs
(émulsion eau-dans-l'huile)

	parties
A : agent émulsionnant non-ionique (ARLACEL 481)	9,0
cire microcristalline (TEXWAX MP 121)	0,2
DELYL EXTRA	1,0

	PARSOL MCX	3,0
	4-(1,1-diméthyléthyl)-4'-méthoxydibenzoylméthane	2,0
5	B : huile de paraffine (d = 0,865-0,880)	24,0
	stéarate d'aluminium (Alugel 30 DS 2)	0,2
	C : eau distillée	54,9
	propylène-glycol	5,0
	sulfate de magnésium séché	0,5
10	agent complexant (éthylène-diamine-tétracétate-disodique)	0,2
	D : parfum 0,5-1 %	Q.S
	préservateur	Q.S

On chauffe le mélange A au bain-marie à 80°C.
 On disperse l'Alugel dans l'huile de paraffine, à
 15 température ambiante et on agite jusqu'à disparition
 complète des particules grossières. On ajoute alors
 la partie B à la partie A et on agite jusqu'à forma-
 tion d'une solution homogène. On chauffe la partie
 C à 75-80°C. On introduit la partie C dans le mélange
 20 A + B sous agitation vigoureuse. Après refroidissement,
 à 25-30°C, on compense les pertes d'humidité et on
 ajoute la partie D puis on homogénéise.
 c) Lait antisolare (émulsion huile-dans-l'eau)

25		parties
	A : acide stéarique triple pression	3,0
	huile de vaseline (d = 0,849-0,866)	6,0
	monostéarate du diéthylène-glycol	0,5
	PARSOL MCX	3,0
30	4-(1,1-diméthyléthyl)-4'-méthoxy- dibenzoylméthane	2,0
	B : AMPHISOL	3,0
	C : eau distillée	78,8
	propylène-glycol	3,0
35	alcool panthothénique (Panthénol)	0,5

agent complexant (éthylène-diamine-tétracétate disodique)	0,2
D : parfum 0,5 %	Q.S
préservateur	Q.S

- 5 On chauffe la partie A au bain-marie à 80-85°C. A cette température, on dissout le composant B. On chauffe par ailleurs le mélange C à 75°C et on l'ajoute au mélange A + B. Après refroidissement à 25-30°C, on compense les pertes d'humidité et on
- 10 ajoute la partie D. On poursuit l'agitation jusqu'à une température de 25-à 30°C.
- d) Lait antisolaire (émulsion huile-dans-l'eau)

	parties
15 A : alcool cétylique	1,0
DELTYL EXTRA	5,0
monomyristate du glycérol	4,0
huile d'arachide hydrogénée (pharmaceutique)	2,0
20 PARSOL MCX	1,0
4-(1,1-diméthyléthyl)-4'-méthoxydibenzoylméthane	0,5
B : AMPHISOL	3,0
C : eau distillée	74,8
25 propylène-glycol	3,5
urée	5,0
agent complexant (éthylène-diamine-tétracétate disodique)	0,2
D : parfum	Q.S
30 préservateur	Q.S

- On chauffe le mélange A à 85°C au bain-marie et on ajoute à cette température le composant B. On chauffe par ailleurs les composants de la partie C à 75°C et on ajoute au mélange A + B. Après refroidissement à 25-30°C, on compense les pertes d'humidité
- 35

puis on ajoute la partie D. On poursuit l'agitation jusqu'à une température de 25 à 30°C.

Exemple 2

5 a) Dans un ballon à 4 tubulures équipé d'un agitateur et d'un réfrigérant, on introduit 356 g (2 moles) d'acide p-tert.-butylbenzoïque, 243 g (7,6 moles) d'alcool méthylique et 35 g d'acide sulfurique à 96 %..

10 On maintient le mélange 8 heures au reflux sous légère agitation. On remplace alors le réfrigérant par une colonne à distiller et on chasse l'excès de méthanol en terminant sous léger vide mais sans dépasser une température de 100°C. On refroidit et on coule sur glace. On décante, on lave la phase
15 organique à l'eau glacée, avec une solution saturée de carbonate de sodium en présence de glace et, pour finir, avec de la glace jusqu'à réaction neutre. On sèche le sulfate de sodium, on obtient un précipité pesant 393 g. Par distillation sur une colonne de
20 Widmer de 120 mm, on obtient 345 g (rendement : 90 %) de l'ester bouillant à 76°C/0,02 mm Hg.

b) Dans un ballon bien sec et balayé à l'azote, on introduit 85 g (1,1 mole) d'amidure de sodium (en suspension à 50 % dans le toluène), 180 g d'éther
25 isopropylique et, goutte à goutte, à 50-60°C, 150,2 g (1 mole) d'acétylanisole dans 180 g d'éther isopropylique. La réaction se produit immédiatement et il se forme une masse pâteuse blanche. On poursuit l'agitation pendant 1/2 heure après la fin de l'addition
30 puis on ajoute rapidement, à 25-30°C, 192,3 g de p-tert.-butylbenzoate de méthyle. On agite ½ heure à température ambiante puis 3 heures à 60-70°C et on laisse reposer pendant 12 heures. On ajoute 200 g de glace et on acidifie le mélange par 128 g (1,1 mole)
35 d'acide chlorhydrique technique et 200 ml d'eau glacée

On agite jusqu'à dissolution du sel de sodium du produit. On décante et on lave la phase organique à l'eau glacée jusqu'à réaction neutre. On concentre à l'évaporateur rotatif, récupérant ainsi 290 g d'éther isopropylique. Le produit final brut pèse 347 g et contient encore du solvant.

La recrystallisation dans le méthanol donne 199,8 g soit un rendement de 64,5 % de 4-(1,1-diméthyl)-4'-méthoxidibenzoylméthane fondant à 83,5°C.

10 c) Dans un ballon balayé à l'azote on introduit 36 g (1,2 moles), d'amidure de sodium à 80 % et 300 g de toluène sec. On chauffe à 50°C et on ajoute 150,2 g (1 mole) d'acétylanisole dans 309 g de toluène, en 1 heure 30. On maintient le mélange pendant 15 mn à 50°C après la fin de l'addition puis on ajoute à la même température 192,3 g (1 mole) de p-tert.-butylbenzoate de méthyle en 1 heure 50. On agite encore 1 heure à 50°C, on chauffe 1 heure à 100°C au bout de laquelle le produit de réaction s'est séparé à l'état de précipité solide. On abandonne le mélange au repos pendant 12 heures puis on ajoute 300 ml d'eau glacée, suivis d'un mélange de 100 ml d'acide chlorhydrique pur et 250 ml d'eau glacée. On décante, on lave la phase organique à deux reprises à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium en traitant simultanément par 25 20 g de charbon actif. On filtre et on concentre le filtrat jusqu'à début de cristallisation. On ajoute 50 ml d'hexane, on refroidit et on filtre sur Büchner. On recrystallise dans 600 ml de méthanol ; on obtient 30 au total 220,91 g, soit un rendement de 71,2 %, de l'ester fondant à 83,5°C.

REVEN DICATIONS

1. Le 4-(1,1-diméthyléthyl)-4'-méthoxydiben-
zoylméthane.

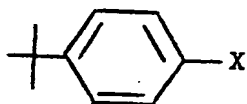
2. Le 4-(1,1-diméthyléthyl)-4'-méthoxydiben-
zoylméthane à titre de constituant de produits de
protection contre la lumière.

3. Produit de protection contre la lumière,
caractérisé en ce qu'il contient du 4-(1,1-diméthyl-
éthyl)-4'-méthoxydibenzoylméthane.

4. Produit selon la revendication 3, caracté-
risé en ce qu'il contient du 4-(1,1-diméthyléthyl)-4-
méthoxydibenzoylméthane en combinaison avec un filtre
pour la région B du spectre ultraviolet.

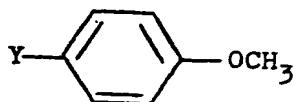
5. Produit selon l'une des revendications 3
ou 4, caractérisé en ce qu'il contient du 4-(1,1-
diméthyléthyl)-4'-méthoxydibenzoylméthane en propor-
tion d'environ 1 à 6 % en poids.

6. Procédé de préparation du 4-(1,1-diméthyl-
éthyl)-4'-méthoxydibenzoylméthane, caractérisé en ce
que l'on fait réagir un composé répondant à la for-
mule



(II)

avec un composé répondant à la formule



(III)

dans lesquelles X représente un groupe méthoxycarbonyle et Y un groupe acétyle ou bien X représente un groupe acétyle et Y un groupe méthoxycarbonyle.

- 5 7. Utilisation du 4-(1,1-diméthyléthyl)-4'-méthoxydibenzoylméthane dans des produits de protection contre la lumière.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)